



2 108 114 ⁽¹³⁾ C1

(51) M⊓K⁶ A 61 L 15/28

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

- (21), (22) Заявка: 96124444/14, 27.12.1996
- (46) Дата публикации: 10.04.1998
- (56) Ссылки: ЕР, заявка, 0296078, кл. А 61 L
- (71) Заявитель: Товарищество с ограниченной ответственностью Научно-производственное предприятие "Эрлон", Лтд.
- (72) Изобретатель: Фрончек Э.В., Кригер А.Г., Адамян А.А., Добыш С.В., Килимчук Л.Е., Голованова П.М.
- (73) Патентообладатель: Товарищество с ограниченной ответственностью Научно-производственное предприятие "Эрлон", Лтд.

(54) БИОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН "КОЛЛАХИТ"

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно предназначено для местного лечения плоских гранулирующих вялотекущих неинфицированных и инфицированных ран в стадии регенерации, ожогов II и IIIa степеней, трофических язв, пролежней, для временного закрытия после хирургической обработки ожоговых ран IIIб степеней с целью подготовки к аутодермопластике, донорских участков, а также ногтевого ложа

после удаления ногтей, пораженных онихомикозом. Биологическая композиция для лечения ран содержит коллаген, сшитый глутаровым альдегидом или глиоксалем, и хинозан, выделенный из панциря крабов -"Коллахит". Композиция дополнительно может антисептические препараты, содержать например фурагин, и анестетик, например анилокаин - "Коллахит-ФА". Также "Коллахит" дополнительно может содержать природный антисептик Шиконин. 2 с.п. ф-лы.

BIOLOGICAL COMPOSITION TO TREAT WOUNDS

Publication number: RU2108114
Publication date: 1998-04-10

Inventor:

FRONCHEK EH V; KRIGER A G; ADAMJAN A A;

DOBYSH S V; KILIMCHUK L E; GOLOVANOVA P M

Applicant:

TOVARISHCHESTVO S OGRANICHENNO; N PROIZV

PREDPRIJATIE EHRLON L

Classification:

international:

A61L15/28; A61L15/16; (IPC1-7): A61L15/28

- european:

Application number: RU19960124444 19961227 Priority number(s): RU19960124444 19961227

Report a data error here

Abstract of RU2108114

FIELD: medicine, local therapy of wounds. SUBSTANCE: biological composition for treating wounds contains collagen fastened with glutaric aldehyde or glyoxale and quinosane obtained from crab's armor. Composition additionally may contain different antiseptic preparations. Also the given composition may contain natural antiseptic. EFFECT: higher efficiency for local treatment of flat granulating flabby noninfected and infected wounds at the stage of regeneration, burns of II and IIIa stages, trophic ulcers, bedsores, for temporary closing after surgical treatment of burn wounds with the purpose to prepare them for autodermoplasty, donor sites and nail's bottom after removal of nails affected with onychomycosis. 2 cly

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



2 108 114 (13) C1

(51) M∏K⁶ A 61 L 15/28

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96124444/14, 27.12.1996

(46) Дата публикации: 10.04.1998

(56) Ссылки: ЕР, заявка, 0296078, кл. А 61 L 27/00, 1988.

- (71) Заявитель: Товарищество с ограниченной ответственностью Научно-производственное предприятие "Эрлон", Лтд.
- (72) Изобретатель: Фрончек Э.В., Кригер А.Г., Адамян А.А., Добыш С.В., Килимчук Л.Е., Голованова П.М.
- (73) Патентообладатель: Товарищество с ограниченной ответственностью Научно-производственное предприятие "Эрлон", Лтд.

(54) БИОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАН "КОЛЛАХИТ"

(57) Реферат: Изобретение относится к медицине, а именно предназначено для местного лечения вялотекущих плоских гранулирующих неинфицированных и инфицированных ран в стадии регенерации, ожогов II и IIIa степеней, трофических язв, пролежней, для временного закрытия после хирургической обработки ожоговых ран III6 степеней с целью подготовки к аутодермопластике,

донорских участков, а также ногтевого ложа

после удаления ногтей, пораженных онихомикозом. Биологическая композиция для лечения ран содержит коллаген, сшитый глутаровым альдегидом или глиоксалем, и хинозан, выделенный из панциря крабов -"Коллахит". Композиция дополнительно может антисептические препараты, содержать например фурагин, и анестетик, например анилокаин - "Коллахит-ФА". Также "Коллахит" дополнительно может содержать природный антисептик Шиконин. 2 с.п. ф-лы.



⁽¹⁹⁾ RU ⁽¹¹⁾ 2 108 114 ⁽¹³⁾ C1

(51) Int. Cl.⁶ A 61 L 15/28

RUSSIAN AGENCY FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96124444/14, 27.12.1996

(46) Date of publication: 10.04.1998

- (71) Applicant: Tovarishchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Nauchno-proizvodstvennoe predprijatie "Ehrlon", Ltd.
- (72) Inventor: Fronchek Eh.V., Kriger A.G., Adamjan A.A., Dobysh S.V., Kilimchuk L.E., Golovanova P.M.
- (73) Proprietor: Tovarishchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju Nauchno-proizvodstvennoe predprijatie "Ehrlon", Ltd.

(54) BIOLOGICAL COMPOSITION TO TREAT WOUNDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, local therapy of wounds. SUBSTANCE: composition biological treating wounds contains collagen fastened with glutaric aldehyde or glyoxale and quinosane obtained from crab's armor. may Composition additionally contain different antiseptic preparations Also the may contain natural given composition antiseptic. EFFECT: higher efficiency for local treatment of flat granulating flabby noninfected and infected wounds at the stage of regeneration, burns of II and IIIa stages, trophic ulcers, bedsores, for temporary closing after surgical treatment of burn wounds with the purpose to prepare them for autodermoplasty, donor sites and nail's bottom after removal of nails affected with onychomycosis. 2 cl

Изобретение относится к медицине, а именно предназначено для местного лечения гранулирующих вялотекущих плоских неинфицированных ран в стадии регенерации, ожогов II - IIIa степеней, трофических язв, пролежней, для временного закрытия после хирургической обработки ожоговых ран IIIб степеней с целью их подготовки к аутодермопластике, донорских участков, а также ногтевого ложа после удаления ногтей, пораженных онихомикозом.

В настоящее время широко исследуются для решения указанной выше задачи биологические материалы на основе хитина и его деацетилированного производного относящиеся хитозана,

полиаминосахаридам.

Так, в ЕР заявке 0460774, кл. А 61 L 15/28, 1991 г. используется комплекс волокон, обработанный микропористых щелочью для образования хитина и хитозана. Также известна композиция биоматериала, состоящая из N-ацилхитозана и коллагена (ЕР,заявка 0200574, кл. A 61 L 27/00, 1986 г.).

Наиболее близким техническим решением к изобретения является биологический материал на основе смеси коллагена, хитозана ацетилированного гликозаминогликанов [1].

Используемый в данном аналоге ацетилированный хитозан представляет собой так называемый "регенерируемый хитин", т.е. предварительно полученный деацетилированием хитина хитозан, подвергнутый de novo хитозан имеет отличные от получаемого традиционным путем хитозана свойства, с другой стороны, дополнительной введением ацетилирования приводит к значительному удорожанию применяемого в биологической ацетилированного хитозана композиции (использование дополнительного сырья и реагентов, увеличение отходов, требующих утилизации и т.п.) и накапливанию в нем дополнительных примесей, что возможно, может сказаться в проявлении побочных эффектов, в том числе аллергических, при использовании материала.

Целью изобретения является удешевление продукции и повышения ее при лечении эффективности поверхностей.

Для решения этой задачи были исследованы биодеградируемые покрытия на основе белково-полисахаридного комплекса, которого использовали качестве коллаген-хитозановый комплекс, который имеет несколько исполненийч:

"Коллахит" содержит коллаген сшитый 0,1 - 10% глутарового альдегида или глиоксаля и хитозан, выделенный из панцыря краба в количестве 5 - 50 мас.%.

"Коллахит-ФА" коллаген-хитозанового комплекса включением антисептических препаратов: фурагина, диоксидина, хлоргексидина и других известных антисептиков в количестве от 0,5 до 5% к массе комплекса а также анилокаина, анестетиков: известных тримеклина и других в количестве от 3 до 5% к массе коллаген-хитозанового комплекса.

"Коллаген-Ш" основе нас коллаген-хитозанового комплекса включением природного антисептического препарата шиконина в количестве 0,5 - 5% к

массе коллаген-хитозанового комплекса.

В данном изобретении используется хитозан, полученный непосредственно из панцырей краба. Хитозан производится промышленным методом в соответствии с ТУ 9289-046-04689375-96. При этом получают имеющий физико-химическими свойства проявляющий более высокую биологическую активность.

Применяемый хитозан характеризуется низким содержанием нерастворимых веществ (не более 0,2 мас.%) и остатка после прокаливания (не более 0,2 мас. %), степенью деацетилирования не менее 80%, низким содержанием белка (менее 0,1 мас.%).

указанного хитозана Сочетание коллагеном частично сшитым глутаровым альдегидом или глиоксалем в количестве 0,1 -10% к массе коллагена способствует усилению стимулирования регенераторной а также и структур проявлению активностью, структурной прочности стабильности композиции.

"Коллахит" является принципиально новым высокоэффективным биодеградируемым средствам для местного лечения плоских гранулирующих вялотекущих неинфицированных и инфицированных ран в стадии регенерации. Оно способствует росту гранулляционной ткани, стимулирует краевую и островковую эпилизацию, обеспечивает условия для миграции эпителиальных клеток и безрубцового заживления ран и может использоваться как подложка для культивирования клеток при создании временного заменителя кожи.

В данный состав композиции входят материалы:

- коллаген (ВФС 42-2670-96);

глутаровый альдегид (ТУ 6-02-1273-89).

В соответствии с изобретением данная композиция дополнительно может содержать антисептические препараты, например фурагин (солафур) - (ВФС 42-1389-83) в количестве 0,5 - 5 мас.% и анестетик. например например анилокаин в количестве 3 - 5 мас.% или Шиконин в количестве 0,5 - 5% к массе

Анилокаин - анилид аминокарбоновой кислоты (авт. свид. 1146989 от 1084 г).

Шиконин диокси-3-(1-окси-4-метилпент-3-енил)-1 растительного нафтохинона, антисептик происхождения (ТУ 6-15-02-358-93). Композиция - "Коллахит" рекомендуется

при уровне микробной обсеменности не выше 10 во второй степени микробных тел на 1 "Коллахит-ФА" - при уровне обсеменности не выше 10 в пятой степени микробных тел на 1 см $_2$, а композиция "Коллахит-Ш" при уровне микробной микробной обсеменности, не превышающей 10 в третьей степени микробных тел на 1 см². Композиция "Коллахит" применяется в

виде раневого покрытия в виде пористых губок, пленок и т.п.

Методика испытания.

наложением проводили Перед количественный микрофлоры, анализ обработку ран растворами антисептиков. После вскрытия упаковки стерильными покрытие ножницами вырезали соответствии в конфигурацией раны и накладывали на нее, плотно прижимая к

-3-

раневой поверхности. Поверх губчатых покрытий накладывали марлевую салфетку и фиксировали марлевым бинтом. В случае применения пленочного варианта Коллахита его накладывали на стадии эпителизации как самостоятельное средство без применения дополнительных сорбционных и фиксирующих перевязочных средств. Контроль течения раневого процесса осуществляли по данным клинического наблюдения и микробиологического анализа.

Исследования разработанных покрытий проводили на линейных беспородных белых крысах массой 150 - 200 г. Крысам в межлопаточной области формировали полнослойные кожные раны размером 2,2 см.

Контроль течения раневого процесса производили на основании ряда клинических критериев (купирование воспаления, появление грануляций, эпителиального слоя и др.), по срокам заживления и продолжительности отдельных фаз, а также с помощью объективных специальных методов исследования (динамического микробиологического, цитологического).

предлагаемой области С учетом применения разрабатываемого покрытия Коллахит-ФА в раны крыс вводили культуру St aureus по методике, разработанной в институте хирургии им. А.В.Вишневского, и моделировали инфицированные раны исходной микробной обсеменностью 1 на 10 микробных тел/см³. Лечение ран в опытной повязками осуществляли Коллахит-ФА, при содержании в первом случае фурагина в количестве 0,5 мас.% к комплексу и анилокаина - 3 мас.%, во втором случае - диоксидин в количестве 5 мас.%, тримеклин - 5 мас.%, а в контрольной группе - губкой Дигиспон. Перевязки осуществляли через 1 - 2 сут.

По данным клинических наблюдений на вторые сутки после наложения повязок в опытной и контрольной группах животных раны приобрели более выраженную розовую окраску, края раны были менее отечны. Повязки на обеих группах имели высокую адгезию и снимались с раны только при Структурную увлажнении. повязки сохраняли. Начиная с 3-х суток в опытной группе, в отличие от контрольной, наблюдалась активная краевая эпителизация. На 4 - 5-е сутки лечения и в опытной, и контрольной группах раны очистились и были покрыты яркими грануляциями. Но ярко выраженные процессы краевой эпителизации, наблюдавшиеся в опытной группе, вели в более быстрому сокращению ран.

На 7-е сутки динамика течения регенераторных процессов в обеих группах была ярко выраженной, раны сократились практически вдвое. Полное заживление ран в опытной группе констатировали к 9 - 10-ым суткам, а в контрольной группе к 11 - 12-ым суткам.

По данных динамического количественного микробиологического анализа уровень микрофлоры в опытной и контрольной группах снижался примерно одинаково. Так, к 3-им суткам уровень микрофлоры снижался примерно вдвое, а к 5-ым суткам доходил до минимального уровня.

При цитологическом исследовании исходные цитограммы характеризовалися

выраженной воспалительной реакцией с преобладанием в экссудате нейрофильных лейкоцитов (95%) разной степени деструкции и единичными клетками грануляционной ткани (лимфоциты, полибласты. макрофаги). Цитограммы раневого оделяемого на 3-и сутки отражали постепенное усиление процессов некоторым регенерации, С преобладанием при применении Коллахита-ФА. Последующее цитологическое исследование раневого экссудата на 5 - 7 -9-е сутки свидетельствовало о более эффективном воздействии Коллахита-ФА на процесс заживления ран в сравнении с Дигиспоном. В цитограмму наряду с ослаблением воспалительной реакции за счет уменьшения нейтрофилов с 87 до 69% (Коллахит-ФА) и с 90 до 80% (Дигиспон) отмечалось нарастание клеточных элементов грануляционной ткани (лимфоциты 1.6 - 2,6%, полибласты 4,6 - 5,6% макрофали 10,6 -19,3%, фибробласты 1.6 - 5,3%).

В результате к 12-м суткам в ранах, леченных Коллахитом-ФА, клеточный процесс завершился, а в ранах, леченных Дигиспоном, еще шли процессы развития фиброзной ткани

Перевязочное средство Коллахит (без антисептика) накладывали на относительно чистые неинфицированные раны, а в качестве контроля применяли Комбутек.

Клинические наблюдения показали, что наложение на рану Коллахита также, как Коллахита-ФА, инициирует процессы краевой эпителизации. Вместе с тем сроки сокращения ран (5-6-е сутки) и полного их закрытия (10-12-е сутки) были одинаковыми и для опытной, и для контрольной групп. По данным микробиологического контроля и в исходных ранах и на всех сроках наблюдения присутствовала госпитальная микрофлора Staph. еріб как в опытной, так и в контрольной группах.

Цитологическая картина на 1-2-е сутки характеризовалась воспалительным типом цитограммы, в которой преобладали нейтрофильные лейкоциты (95-98%) с единичными клетками грануляционной ткани. Микрофлоры микроскопически не определялось.

Исследования на 3 - 4-е сутки показали, что воздействие и Коллахита и Комбутека сопровождалось весьма выраженным ростом элементов регенерации (полиобласты 6%, макрофаги 8,3%, фибробласты 3,6%) с активным очищением ран и снижением воспалительного компонента.

7-е сутки лечения знаменовались снижением воспалительной реакции в одинаковой степени и при использовании Коллахита, и при использовании Комбутека. В развитии грануляционной ткани большой процент составляли полипотентные клетки (полибласты 4%, макрофаги 2,6%, фибробласты 2.6%), что соответствует стадии роста грануляций. 9-10-е сутки явились последним сроком в динамическом испледовании раневого отделяемого и характеризовались завершающимся этапом регенерации ран.

Раневое покрытие Коллахит-III накладывали на относительно чистые неинфицированные раны, в качестве контроля применяли Комбутек.

В процессе эксперимента было

45

-4

установлено, что "Коллахит-III" в сравнении с Комбутеком предотвращает инфицирование ран. Так, у 70% животных, наблюдающаяся в исходных ранах микрофлора Staph. epld. уже к 3-им суткам наблюдения исчезла, в то время как в контрольной группе отмечали не только Stap. epld/ практически до конца эксперимента. но и у 2% животных -E. coli.

По данным цитологического анализа в опытной группе отмечался более процесс интенсивный регенерации, проявляющийся в более динамическом развитии полипотентных клеток фибробластов и макрофагов. Заживление ран группе, где применяли покрытие Коллахит-III, происходило в среднем на 2-3-е сутки раньше, чем в группе с покрытием Комбутек. Вероятно, Шиконин оказывает не только антимикробное воздействие, но стимулирует регенераторные процессы в ране.

. Все раневые покрытия в процессе эксперимента сохраняли структурную целостность.

Одновременно проводились клинические испытания раневых покрытий "Коллахит" в Институте хирургии им. А.В.Вишневского РАМН в Ожоговом центре и Отделении ран и раневой инфекции.

На испытание были представлены раневые покрытия "Коллахит" в 4-х исполнениях: "Коллахит" (губчатое и пленочное), "Коллахит-ФА", "Коллахит-III" в индивидуальных упаковках из комбинированного материала (лавсан-фольга-полиэтилен).

В ожоговом центре клиническое изучение раневых покрытий "Коллахит" проведено при лечении 9 больных с ожогами III А-степени (у 7-ми ожог пламенем и 2-х электроожог) на площади от 0,5 до 1% поверхности брюшной стенки, а также у 3-х больных при лечении остаточных ран после аудодермопластики.

Как пленочные, так и губчатые варианты раневых покрытий прилипают к дну раны, не скользят и не смешиваются в процессе лечения, впитывают раневой эксудат.

70

0

 ∞

В исходных ожоговых ранах определялись St. aureus, acentobacter, Ps ferug., гр. (+) палочка в концентрации от 10^3 до 10^5 микробных тел на 1 см 2 .

Коллахит-ФА накладывали на раневые поверхности с более высоким уровнем микробной обсеменности. Коллахит-III применяли на ранах с микробной абсеменностью, не превышающей 10^3 , у контингента больных с полиаллергией к синтетическим лекарственным препаратам, а также имеющим смешанную патогенную и грибковую флору.

Коллахит применяли на поздних сроках регенерации в условиях очищенных от микрофлоры раневых поверхностей, а также у 3 больных пленку использовали как подложку для культуры тканей. Клеточную культуру кератиноцитов наносили на подложку по методике Института биологии развития им. Н.Н.Кольцова.

В процессе применения установлено, что раневое покрытие "Коллахит-ФА" имеет выраженное антимикробное действие. Так, по результатам микробиологического анализа, уже по второй перевязке у больных, имеющих даже смешанную грамположительную и грамотрицательную микрофлору, отмечалось

ее снижение на один-два порядка. У 3-х больных, в ранах которых определялся St aureus. в концентрации 2 - 5 1-4 микробных тел на 1/см², рост микрофлоры не обнаруживался. Следует отметить достаточно обезболивающий стабильный "Коллихита-ФА", который проявился у всех больных (9 пациентов) с болевым синдромом. При наличии в ране даже умеренного количества раневого отделяемого отмечался лизис покрытия в течение первых суток его применения и образование на поверхности раны гелеобразной массы, что требовало замены покрытия и необходимости контроля за его целостностью. В процессе применения наблюдали активное развитие процессов регенерации в ране, проявляющихся в проявлении ярких мелкозернистых грануляций и участков краевой эпителизации. Цитологически в ране в эти определялся рост фибробластов, макрофагов, значительное снижение уровня деструктированных клеток. На первых 2 - 3 перевязках осуществлялась полная замена покрытия на новое. Обычно долечивание ран осуществляли раневыми покрытиями "Коллахит-III". По мере применения указанных покрытий процессы регенерации эпителизации динамически развивались, биодеградации покрытия увеличивались и на последующих перевязках осуществляли лишь частное замещение промокших участках. На более поздних сроках лечения смену "Коллахита" осуществляли через 4 и даже 5 суток.

Хороший клинический получен при наложении эффект "Коллахита" различных исполнениях, в том числе и в виде пленки, на свежие поверхностные ожоги после удаления пузырей. При перевязках наблюдали нормальное развитие процессов грануляции, а при применении "Коллахита-ФА" определялся выраженный грануляции, обезболивающий эффект на сроках до суток. Перевязку проводили через 2 - 4 суток в зависимости от степени лизиса покрытия. Во всех 4 наблюдениях поверхностные раны при "Коллахитом" зажили осложнения. Определенную трудность отмечали при удалении повязок с раны, применяя при этом их обильное увлажнение.

На донорские участки "Коллахит" и "Коллахит-III" применяли после тщательного гемостаза. Покрытие плотно прилегали к ране, образуя коркообразное покрытие. На 3 -4 сутки в некоторых случаях отмечался частичный лизис повязки. Лизировавшиеся участки замещались на новые. Донорские участки под губчатым покрытием "Коллахит" различных модификаций заживали без осложнений. Сроки эпилептации практически не отличались от таковых при лечении влажно-высыхающими повязками. Однако вонообразованный эпителий после наложения "Коллахита" был менее гиперемированный. без признаков келлоидных образований.

Кроме ожоговых ран "Коллахит-ФА и III" был также применен в комплексном лечении трофических язв и у 6 больных, осложненных сахарным диабетов II степени. Покрытия применяли на стадии регенерации, после очищения язв с помощью биологически активных сорбентов и мазевых композиций на гидрофильной основе. Покрытия

-5-

обеспечивали выраженный стимулирующий данным цитологических По испытаний покрытие "Коллахит" снижает в ране количество деструктируемых клеток на 60 - 70% по сравнению с исходным количеством, активно стимулировали рост фибробластов (на 35 - 40%) и макрофагов (на 50 - 60%) по сравнению с исходным.

образом, по результатам Таким клинического исследования эффективности раневых покрытий "Коллахит" (губки и пленки), "Коллахит-ФА" и "Коллахит-III" не отмечено каких-либо побочных реакций, в том числе и аллергических. Покрытие хорошо переносится больными, обладает воздействием стимулирующим регенераторные процессы в ранах и может быть рекомендовано для использования:

- в комплексном лечении больных с стадии регенерации эпителизации;
- при первичном закрытии и лечении мелких травм кожи;
- в комплексном лечении трофических язв и пролежней;

лечении В комплексном посттравматических и послеоперационных ран с вялотекущим процессом заживления.

Формула изобретения:

1. Биологическая композиция для лечения ран, включающая коллаген и хитозан, отличающаяся тем, что в качестве коллагена композиция содержит коллаген сшитый 0,1 -10% глутарового альдегида или глиоксаля, и хитозан, выделенный из панцыря краба, при следующем соотношении компонентов,

Хитозан - 5 - 50

Коллаген сшитый 0,1 - 10% глутарового альдегида или геоксаля - Остальное до 100

- 2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит антиселтические препараты, например фурагин, в количестве от 0,5 до 5% от массы композиции и например анилокаин, анестетики, количестве от 3 до 5% к массе композиции.
- 3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит природный антисептический препарат шиконин от 0,5 до 5% к массе композиции.

25

30

35

40

45

50

55